

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 846 239

⑫ N° d'enregistrement national : 03 00394

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 15.01.03.

⑫③ Priorité : 29.10.02 KR 00266050.

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 30.04.04 Bulletin 04/18.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : COREANA COSMETICS CO.,LTD —  
KR.

⑦② Inventeur(s) : LEE KANG TAE, LEE JUNG NO,  
JEONG JEE HEAN, LEE YOUNG JIN et LEE SEUNG  
JI.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : NOVAGRAAF BREVETS.

⑤④ COMPOSITION DE COSMETIQUE DESTINEE A BLANCHIR LA PEAU COMPRENANT DU SENKYUNOLIDE A  
EN TANT QUE PRINCIPE ACTIF.

⑤⑦ La présente invention se rapporte à des compositions  
de cosmétiques et plus particulièrement à des compositions  
de cosmétiques pour blanchir la peau comprenant du senkyunolide A en tant que principe actif. La présente invention  
décrit la nouvelle fonction inhibitrice du senkyunolide A isolé  
à partir de Cnidium officinale et de Ligusticum chuanxiong  
sur l'hormone mélanostimulante (MSH), et réalise des com-  
positions inhibitrices de MSH et des compositions de cos-  
métiques pour blanchir la peau comprenant le senkyunolide  
A. Les compositions de la présente invention présentent un  
effet de blanchiment de la peau significativement amélioré  
grâce à son inhibition efficace de l'hormone MSH, même à  
une concentration inférieure.

FR 2 846 239 - A1



COMPOSITION DE COSMETIQUE DESTINEE A BLANCHIR LA PEAU  
COMPRENANT DU SENKYUNOLIDE A EN TANT QUE PRINCIPE ACTIF

5 ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention se rapporte à une composition de cosmétique et plus particulièrement à une composition de cosmétique destinée à blanchir la peau comprenant du  
10 senkyunolide A en tant que principe actif et à ses applications.

DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE APPARENTÉE

La couleur de la peau humaine, des cheveux et de l'iris sont attribués à la mélanine, à la kératine et à l'hémoglobine. La  
15 mélanine a été considérée comme un facteur clé pour la couleur de la peau et la couleur de peau est déterminée suivant la quantité, la disposition et la répartition de la mélanine.

Le facteur majeur d'un assombrissement de la peau est un excès d'expression de mélanine. Les kératinocytes épidermiques  
20 irradiés par des UV sécrètent des facteurs induisant la mélanine résultant en la synthèse de mélanine à partir des mélanocytes dermiques activés, et la mélanine sécrétée sur l'épiderme pigmente la peau.

Le mécanisme détaillé de la synthèse de la mélanine a fait  
25 l'objet de recherches. Dans un mélanocyte activé, la tyrosinase convertit la tyrosine en dopaquinone, et son dérivé oxydé, le dopachrome, est ensuite oxydé en 5,6-dihydroxy-indole (DHI) et en acide 5,6-dihydroxy-indole-2-carboxylique (DHICA). La copolymérisation finale du DHI et du DHICA forme la mélanine.

30 Habituellement, la plupart des inhibiteurs de la synthèse de la mélanine ciblent la tyrosinase. Des inhibiteurs de tyrosinase bien connus sont l'acide kojique, l'albutine, l'hydroquinone, la vitamine C et des extraits de diverses matières naturelles.

Ces dernières années, on a pu voir des recherches  
35 importantes à la fois en termes de relation mutuelle des kératinocytes et des mélanocytes, et des cytokines sécrétées par les kératinocytes. Parmi celles-ci, les rôles de l'endothéline, de la prostaglandine, de l'oxyde nitrique et de l'hormone

mélanostimulante (MSH) dans l'activation des mélanocytes conduisant à la mélanogenèse ont été rapportés plusieurs fois.

De ce fait, les présents inventeurs se sont efforcés de modérer les stimuli induisant la mélanine tels qu'un rayonnement UV et d'empêcher l'activité physiologique issue des UV et la synthèse des facteurs induisant la mélanine. En particulier, les présents inventeurs ont effectué une recherche dans les règles sur des substances candidates permettant d'empêcher la synthèse de la mélanine induite par l'hormone de stimulation des mélanocytes (MSH).

L'hormone  $\alpha$ -mélanostimulante ( $\alpha$  MSH) exprimée par un rayonnement UV ou par la grossesse se lie à son récepteur sur le mélanocyte conduisant à une augmentation de mélanine par l'intermédiaire de l'activation du mélanocyte, de la tyrosinase et du dendrite du mélanocyte. Par conséquent, il est très vraisemblable d'obtenir un effet de blanchiment de la peau et une atténuation de la pigmentation en inhibant l'hormone  $\alpha$  MSH. Pour cette raison, le besoin d'inhibiteurs de l'hormone  $\alpha$  MSH a considérablement augmenté dans la technique.

20

#### RESUME DE L'INVENTION

Après avoir effectué des recherches poussées sur l'inhibition de l'hormone mélanostimulante (MSH) pour réaliser l'inhibition de la synthèse de la mélanine et finalement pour obtenir un effet de blanchiment de la peau, les présents inventeurs ont identifié la nouvelle fonction inhibitrice de l'hormone MSH du senkyunolide A, un type de phtalide extrait de *Cnidium officinale* et de *Ligusticum chuanxiong* et ont observé un effet de la blanchiment de la peau amélioré de compositions de cosmétiques comprenant le senkyunolide A.

Par conséquent, c'est un but de cette invention de réaliser une composition inhibitrice contre la mélanogenèse induite par l'hormone MSH.

C'est un autre but de cette invention de réaliser une composition de cosmétique présentant un effet de blanchiment de la peau.

D'autres buts et avantages de la présente invention deviendront évidents d'après la description détaillée qui suit

prise conjointement avec les revendications annexées et les dessins.

#### DESCRIPTION DETAILLEE DE CETTE INVENTION

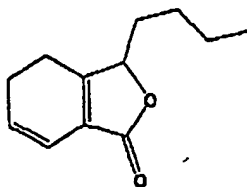
5 Dans un premier aspect de cette invention, il est réalisé une composition de cosmétique destinée au blanchiment de la peau comprenant : (a) un senkyunolide A en tant que principe actif, et (b) un support acceptable en cosmétique.

10 Dans un autre aspect de cette invention, il est réalisé une composition destinée à inhiber une hormone mélanostimulante (appelée ci-après "MSH") comprenant du senkyunolide A en tant que principe actif.

Pour tenter de répondre au besoin ci-dessus dans la technique, les présents inventeurs se sont efforcés de mettre au point des inhibiteurs de MSH et ont finalement découvert non seulement l'extrait de *Cnidium officinale* et de *Ligusticum chuanxiong* présentant une activité inhibitrice envers MSH, mais également l'effet de blanchiment de la peau renforcé de compositions de cosmétiques comprenant un tel extrait, ce qui est décrit dans la demande de brevet coréen N° 2002-25 213, dont l'enseignement est incorporé ici par référence dans sa totalité.

20 En tant que recherche du procédé, les présents inventeurs se sont efforcés d'isoler un principe actif à partir de l'extrait de *Cnidium officinale* et de *Ligusticum chuanxiong* et ont identifié l'effet inhibiteur de l'hormone MSH du senkyunolide A parmi diverses substances. Cette activité du senkyunolide A est remarquable grâce à sa découverte inédite de la nouvelle fonction.

30 Le senkyunolide A (3-butyl-6,7-dihydrophtalide), un phtalide existant naturellement, est représenté par la formule I suivante :



(I)

Conformément à un mode de réalisation préféré de l'invention, le senkyunolide A utilisé a été isolé à partir de

*Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong*, qui sont des herbes vivaces de l'espèce *Umbelliferae*.

Divers phtalides sont contenus dans les herbes. En particulier, *Cnidium officinale* comprend le ligustilide, le  
5 butylidènephtalide, le senkyunolide A et le senkyunolide H (Kobayashi S. et al., Antiproliferative effects of the traditional Chinese medicine shimotsu-to, its component *Cnidium* rhizome and derived compounds on primary cultures of mouse aorta smooth muscle cells (effets antiproliférants du médicament  
10 chinois traditionnel shimotsu-to, de son rhizome constitutif *Cnidium* et des composés dérivés sur des cultures primaires de cellules musculaires lisses d'aorte de souris), *Jpn J Pharmacol.*, 1992, 60(4):397 à 401) et *Ligusticum chuanxiong* comprend le 3-butylphtalide, le 3-butylidènephtalide, le  
15 3-butylidène-4-hydroxyphtalide, le néocnidilide, le Z-ligustilide, le E-ligustilide, le senkyunolide A, le senkyunolide F, le senkyunolide H et le senkyunolide I (Li HX. et al., Separation and identification of the phthalic anhydride derivatives of *Ligusticum chuanxiong* Hort (séparation et  
20 identification des dérivés de l'anhydride phtalique de *Ligusticum chuanxiong* Hort) par GC-MS, TLC, HPLC-DAD et HPLC-MS, 2002, *J Chromatogr Sci.* 40(3):156 à 161).

Parmi ceux-ci, le senkyunolide A de l'invention présente une nouvelle activité inhibitrice de MSH et un effet de blanchiment  
25 de la peau plus prononcé que des agents de blanchiment classiques présentant une inhibition de l'activité de la tyrosinase.

En outre, le senkyunolide A purifié conforme à la présente invention est un candidat potentiel pour un agent de blanchiment  
30 de la peau du fait que sa concentration  $IC_{50}$  est beaucoup plus faible que celle de l'extrait de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong*.

Conformément à la présente invention, bien que divers organes et tissus tels que les racines, le feuillage, les  
35 fleurs, les tiges, les fruits et les graines de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong* puissent être employés, la source la plus préférée est constituée par les racines.

Dans un mode de réalisation préféré, le senkyunolide A de la présente invention est isolé à partir de l'extrait de *Cnidium*

officinale ou de *Ligusticum chuanxiong*. L'extrait de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong* peut être obtenu en utilisant divers solvants d'extraction, par exemple (a) l'eau, (b) un alcool inférieur anhydre ou aqueux contenant 1 à 4 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, butanol, etc.), (c) un mélange de l'alcool inférieur et d'eau, (d) l'acétone, (e) l'acétate d'éthyle, (f) le chloroforme, (g) le 1,3-butylèneglycol, (h) l'acétate de butyle. Un solvant d'extraction davantage préférable pour cette invention est l'alcool inférieur aqueux, et le solvant le plus préférable est l'éthanol. En outre, il est évident pour l'homme de l'art que d'autres solvants classiques peuvent être employés pour une efficacité d'isolement pratiquement similaire.

Le senkyunolide A conforme à la présente invention peut être isolé et purifié à partir de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong* en utilisant les procédés connus dans la technique. Par exemple, l'isolement et la purification peuvent employer la chromatographie en phase gazeuse (GC), la chromatographie en phase gazeuse de l'espace de tête (HSGC), la chromatographie liquide (LC), la chromatographie liquide à hautes performances (HPLC) et la chromatographie en couche mince (TLC).

En outre, la présente invention peut employer le senkyunolide A préparé non seulement par isolement à partir de l'extrait de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong*, mais également par synthèse chimique.

Conformément au mode de réalisation préféré de la présente invention, la proportion efficace de senkyunolide A dans une composition de cosmétique est de 0,00001 à 20 % en poids, et de façon davantage préférée de 0,00001 à 10 % en poids sur la base du poids total de la composition de cosmétique.

Si la proportion de senkyunolide A est inférieure à 0,00001 % en poids, l'effet visé de blanchiment de la peau peut être négligeable. Dans le cas d'un dépassement de 20 % en poids, certains effets néfastes tels qu'une irritation de la peau et une instabilité de la formulation sont très susceptibles de se produire.

En outre, les compositions de cosmétiques de la présente invention peuvent contenir des auxiliaires, de même qu'un support en plus du senkyunolide A. Les exemples non limitatifs

d'auxiliaires comprennent des conservateurs, des antioxydants, des stabilisants, des solubilisants, des vitamines, des colorants, des agents d'amélioration de l'odeur ou des mélanges de ces ingrédients.

5 Les compositions de cosmétiques de cette invention peuvent être formulées dans une large diversité de formes dans des exemples non limités comprenant une solution, une suspension, une émulsion, une pâte, une pommade, un gel, une crème, une lotion, une poudre, un savon, un démaquillant contenant un  
10 tensioactif, une huile, une base de poudre, une base d'émulsion, une base de cire et un spray. En détail, la composition de cosmétique de la présente invention peut être fournie sous une forme d'adoucissant de la peau (lotion cutanée), de lotion astringente, d'émulsion nutritive (lotion en lait), de crème  
15 nutritive, de crème de massage, d'essence, de crème pour les yeux, de crème démaquillante, de mousse démaquillante, d'eau démaquillante, de nécessaire pour le visage, de spray ou de poudre.

Le support acceptable en cosmétique contenu dans la présente  
20 composition de cosmétique peut varier suivant le type de la formulation. Par exemple, la formulation de pommades, de pâtes, de crèmes ou de gels peut comprendre des graisses animales et végétales, des cires, des paraffines, de l'amidon, de l'adragante, des dérivés de la cellulose, des  
25 polyéthylèneglycols, des silicones, des bentonites, de la silice, du talc, de l'oxyde de zinc ou des mélanges de ces ingrédients.

Dans la formulation de poudre ou de spray, il peut comprendre du lactose, du talc, de la silice, de l'hydroxyde  
30 d'aluminium, du silicate de calcium, de la poudre de polyamide et des mélanges de ces ingrédients. Le spray peut comprendre en plus les propulseurs habituels, par exemple, des chlorofluorocarbones, du propane/butane ou de l'éther diméthylque.

35 La formulation de solution et d'émulsion peut comprendre un solvant, un solubilisant et un émulsifiant, par exemple de l'eau, de l'éthanol, de l'isopropanol, du carbonate d'éthyle, de l'acétate d'éthyle, de l'alcool benzylique, du benzoate de benzyle, du propylèneglycol, du 1,3-butylèneglycol, des huiles,

en particulier de l'huile de graine de coton, de l'huile d'arachide, de l'huile de germe de maïs, de l'huile d'olive, de l'huile de ricin et de l'huile de graine de sésame, des esters gras du glycérol, un polyéthylèneglycol et des esters d'acides gras du sorbitane ou des mélanges de ces ingrédients.

La formulation de suspension peut comprendre des diluants liquides, par exemple de l'eau, de l'éthanol ou du propylèneglycol, des agents de mise en suspension, par exemple des alcools isotéaryliques éthoxylés, des esters de polyoxyéthylène-sorbitol et des esters de polyoxyéthylène-sorbitane, de la cellulose microcristalline, du méthahydroxyde d'aluminium, de la bentonite, de la gélose et de l'adragante ou des mélanges de ces ingrédients.

La formulation de compositions démaquillantes comprenant un tensioactif peut comprendre un sulfate d'alcool aliphatique, un éthersulfate d'alcool aliphatique, un monoester de sulfosuccinate, un isothionate, des dérivés d'imidazolium, un méthyltaurate, un sarcocinate, un éthersulfate d'amine d'acide gras, une amidobétaïne d'alkyle, un alcool aliphatique, un glycéride d'acide gras, un diéthanolamide d'acide gras, une huile végétale, des dérivés de la lanoline, un ester d'acide gras du glycérol éthoxylé ou des mélanges de ces ingrédients.

Les exemples particuliers suivants sont prévus être illustratifs de l'invention et ne devront pas être interprétés comme limitant la portée de l'invention telle qu'elle est définie par les revendications annexées.

#### EXEMPLES

##### Matériaux

Les racines de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong* employées pour l'extraction et la purification du senkyunolide A sont achetées auprès de Kyung-dong Oriental Medicine Market à Séoul, Corée.

##### Exemple I : Isolement et purification du senkyunolide A

3 kg de poudres de racines séchées (provenant de *Cnidium officinale* ou de *Ligusticum chuanxiong*) sont immergés dans 18 l d'éthanol pendant 3 à 5 jours, filtrés sur un papier filtre Whatman N° 5 et séchés dans un évaporateur rotatif sous vide



équipé d'un condenseur de refroidissement. La poudre séchée obtenue ainsi est fractionnée dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau distillée et la couche d'acétate d'éthyle est évaporée sous vide. La substance séchée est chargée sur une colonne de silice ouverte (hexane normale : acétate d'éthyle = 3:1) et la fraction présentant une valeur de  $R_f = 0,5$  est recueillie et évaporée, donnant ainsi 30,1 g de produit. La valeur de  $R_f = 0,5$  est déterminée au préalable par l'intermédiaire d'une chromatographie préparative en couche mince avec le témoin de senkyunolide A disponible dans le commerce. Parmi le produit, 3,1 g de senkyunolide A sont finalement purifiés par l'intermédiaire d'une chromatographie liquide préparative, d'une distillation sous vide et d'une élimination du solvant résiduel en utilisant une pompe à vide, consécutivement :

Masse exacte : 192, 12 ; sm (m/z(%)) 192(17,19), 163(1,91), 135(3,57), 107(100) ;  $^1\text{H}$  RMN 6,21(dt), 5,91(dt), 4,93(dd), 2,47 à 1,39(m), 0,9(t) ; IR 2 932, 2 872, 1 747, 1 241  $\text{cm}^{-1}$  ; UV (207, 278 nm).

Exemple expérimental I : Effet inhibiteur du senkyunolide A sur l'hormone mélanostimulante (MSH) et synthèse de la mélanine résultante

L'effet inhibiteur du senkyunolide A purifié par l'intermédiaire de l'exemple I sur l'activité de l'hormone MSH est testé comme suit.

Des mélanocytes (souche de mélanomes de souris B-16, ATCC CRL 6323) sont achetés auprès de ATCC (Etats-Unis d'Amérique). Les mélanocytes sont conservés dans une boîte de culture en T complétée par du milieu DMEM contenant 4,5 g/l de glucose, 10 % de FBS (sérum bovin foetal) et 1 % de pénicilline-streptomycine dans un incubateur humidifié alimenté avec 5 % de  $\text{CO}_2$  à 37 °C. Après 24 h d'incubation, les cellules sont détachées par trypsinisation et  $5 \times 10^4$  cellules sont disposées sur chaque boîte de 100 mm complétée par du milieu frais. Après une incubation supplémentaire pendant 24 h, les cellules sont prétraitées avec le senkyunolide A d'une manière dépendant de la dose (0, 5, 10, 20 et 50  $\mu\text{g/ml}$ ) et activées avec 100  $\mu\text{M}$  d'hormone  $\alpha$ -mélanostimulante ( $\alpha$  MSH, Sigma, Etats-Unis d'Amérique). La quantité de mélanine est mesurée après une

incubation pendant 5 jours. Les échantillons de mélanine sont agités dans du trichloracétate à 5 % (TCA), centrifugés et rincés avec une solution de PBS. La mélanine précipitée est resolubilisée dans NaOH 1N et l'absorbance est mesurée à 475 nm.

- 5 Le potentiel inhibiteur de la synthèse de la mélanine est calculé sur la base d'une courbe étalon obtenue par de la mélanine de synthèse (sigma, Etats-Unis d'Amérique). Les résultats sont résumés dans le tableau I suivant :

10

Tableau I

Concentration en senkyunolide A ( $\mu\text{g/ml}$ )	Synthèse de la mélanine (%)
0*	100,0
0**	175,8
5**	160,6
10**	121,3
20**	105,5
50**	98,7
*non traité par MSH	
**traité par MSH (100 $\mu\text{M}$ )	

- Comme indiqué dans le tableau I, le senkyunolide A conforme à la présente invention s'est révélé diminuer la synthèse de mélanine des mélanocytes induites par MSH d'une manière dépendant de la dose, et 50  $\mu\text{g/ml}$  de senkyunolide A inhibent la synthèse de la mélanine à un niveau au-dessous de la proportion de mélanocytes non induits par MSH (100 %). Ces données indiquent le rôle clé du senkyunolide A de la présente invention dans l'inhibition de l'activité de MSH et la diminution de mélanine qui s'ensuit.

#### Exemple expérimental II : Effet inhibiteur du senkyunolide A sur l'expression de la tyrosinase

- Des mélanocytes sont disposés de la même manière que dans l'exemple expérimental I, sont prétraités avec du senkyunolide A d'une manière dépendant de la dose (0, 5, 10, 20 et 50  $\mu\text{g/ml}$ ) et sont activés par 100  $\mu\text{l}$  d'hormone  $\alpha$ -mélanostimulante. Les mélanocytes sont récoltés après 3 jours d'incubation. Les cellules récoltées sont rincées deux fois dans une solution de

PBS et sont soumises à des ultrasons dans du Triton X-100 à 0,1 % pendant 30 secondes. Les débris cellulaires sont séparés du surnageant par centrifugation à grande vitesse (12 000 tr/min, 30 min, 4 °C). Les protéines dans le surnageant sont séparées par électrophorèse, les gels sont mis à réagir dans une solution de dopa à 0,2 % pendant 8 h et le niveau de tyrosinase est mesuré. Les résultats sont résumés dans le tableau II suivant :

10

Tableau II

Concentration en senkyunolide A ( $\mu\text{g/ml}$ )	Intensité de la bande de la tyrosinase
0*	100,0
0**	205,0
5**	185,0
10**	153,0
20**	132,0
50**	101,0
*non traité par MSH	
**traité par MSH (100 $\mu\text{M}$ )	

Comme indiqué dans le tableau II, le senkyunolide A de la présente invention s'est révélé diminuer l'expression de la tyrosinase dans les mélanocytes d'une manière dépendant de la dose, et 50  $\mu\text{g/ml}$  de senkyunolide A provoquent une intensité de bande similaire à la tyrosinase des mélanocytes non induite par MSH. Ces données indiquent l'effet inhibiteur augmenté du senkyunolide A sur la synthèse de la mélanine.

D'après les résultats des exemples expérimentaux I et II, on se rendra compte que l'action inhibitrice du senkyunolide A dans une cascade de transduction de signaux pour la synthèse de la mélanine a lieu plus en amont, c'est-à-dire, au niveau de l'hormone MSH, que pour des agents de blanchiment classiques dont la cible est la tyrosinase. De ce fait, le senkyunolide A de cette invention est très susceptible de présenter un effet de blanchiment amélioré et de montrer un effet similaire à celui d'agents de blanchiment classiques même à un niveau inférieur.

## Exemples de formulations

Les formulations de la présente invention peuvent être réalisées sous une forme d'adoucissant de la peau (lotion cutanée), de lotion astringente, d'émulsion nutritive (lotion en 5 lait), de crème nutritive, de crème de massage, d'essence, de nécessaire pour le visage sans limiter les formulations applicables à celles-ci.

Formulation I : Lotion cutanée (adoucissant de la peau)

10 Un exemple de lotion cutanée contenant du senkyunolide A conforme à la présente invention est formulé comme ci-dessous :

Tableau III

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	1,0
Glycérine	5,0
1,3-butylglycol	3,0
PEG 150	1,0
Alantoïne	0,1
DL-panténol	0,3
EDTA-2Na	0,02
Benzophénone-9	0,04
Hyaluronate de sodium	5,0
Ethanol	10,0
Octyldodeces-16	0,2
Polysorbate 20	0,2
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

15

Formulation II : Lotion astringente

Un exemple de la lotion astringente contenant du senkyunolide A de la présente invention est formulé comme dans le tableau IV ci-dessous :

Tableau IV

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	1,0
Glycérine	2,0
1,3-butylglycol	2,0
Alantoïne	0,2
DL-panténol	0,2
EDTA-2Na	0,02
Benzophénone-9	0,04
Hyaluronate de sodium	3,0
Ethanol	15,0
Polysorbate 20	0,3
Extrait d'hamamélis	2,0
Acide citrique	Faible quantité
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Formulation III : Emulsion nutritive (lotion en lait)**

- 5 Un exemple de l'émulsion nutritive contenant du senkyunolide A de la présente invention est formulé comme dans le tableau V ci-dessous :

Tableau V

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	1,5
Stéarate de glycéryle SE	1,5
Alcool stéarylique	1,5
Lanoline	1,5
Polysorbate 60	1,3
Stéarate de sorbitanne	0,5
Huile végétale hydrogénée	1,0
Huile minérale	5,0
Squalane	3,0
Trioctanoïne	2,0
Diméthicone	0,8
Acétate de tocophérol	0,5
Polymère carboxyvinyle	0,12
Glycérine	5,0
1,3-butylglycol	3,0
Hyaluronate de sodium	5,0
Triéthanolamine	0,12
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Formulation IV : Crème nutritive**

- 5 Un exemple de crème nutritive contenant du senkyunolide A de la présente invention est formulé comme dans le tableau VI ci-dessous :

Tableau VI

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	5,0
Monostéarate de glycérol lipophile	2,0
Alcool stéarylique	2,2
Acide stéarique	1,5
Cire	1,0
Polysorbate 60	1,5
Stéarate de sorbitanne	0,6
Huile végétale hydrogénée	1,0
Squalane	3,0
Huile minérale	5,0
Trioctanoïne	5,0
Diméthicone	1,0
Silicate de magnésium et de sodium	0,1
Glycérine	5,0
Bétaïne	3,0
Triéthanolamine	1,0
Hyaluronate de sodium	4,0
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Formulation V : Crème de massage**

- 5 Un exemple de crème de massage contenant du senkyunolide A de la présente invention est formulé comme dans le tableau VII ci-dessous :

Tableau VII

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	1,0
Monostéarate de glycérol lipophile	1,5
Alcool stéarylique	1,5
Acide stéarique	1,0
Polysorbate 60	1,5
Stéarate de sorbitanne	0,6
Isostéarate d'isostéaryle	5,0
Squalane	5,0
Huile minérale	35,0
Diméthicone	0,5
Hydroxyéthylcellulose	0,12
Glycérine	6,0
Triéthanolamine	0,7
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

Formulation VI : Essence

- 5 Un exemple d'essence contenant du senkyunolide A de la présente invention est formulé comme dans le tableau VIII ci-dessous :



Tableau VIII

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	1,5
Glycérine	10,0
Bétaïne	5,0
PEG 1500	2,0
Alantoïne	0,1
DL-panténol	0,3
EDTA-2Na	0,02
Benzophénone-9	0,04
Hydroxyéthylcellulose	0,1
Hyaluronate de sodium	8,0
Polymère carboxyvinyle	0,2
Triéthanolamine	0,18
Octyldodécanol	0,3
Octyldodecane-16	0,4
Ethanol	6,0
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Formulation VII : Nécessaire pour le visage**

- 5 Un exemple de nécessaire pour le visage contenant du senkyunolide A de la présente invention est formulé comme dans le tableau IX ci-dessous :

Tableau IX

Ingrédients	Proportion (% en poids)
Senkyunolide A	1,0
Polyalcool vinylique	15,0
Gomme de cellulose	0,15
Glycérine	3,0
PEG 1500	2,0
Cyclodextrine	0,15
DL-panténol	0,4
Alantoïne	0,1
Glycyrrhizinate de monoammonium	0,3
Nicotinamide	0,5
Ethanol	6,0
PEG 40 - huile de ricin hydrogénée	0,3
Antiseptique, parfum, colorant	Faible quantité
Eau distillée	Complément
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Expérimentation 3 : Efficacité de blanchiment de la peau des compositions de cosmétiques de la présente invention**

L'efficacité de blanchiment de la peau des compositions de cosmétiques de la présente invention est évaluée grâce à une utilisation pratique. La crème nutritive, contenant 1,5 % de senkyunolide A, décrite dans la formulation IV, est employée et le senkyunolide A est remplacé par la même quantité d'eau distillée pour le témoin de cet essai.

Tout d'abord, 20 femmes âgées de 30 à 40 ans sont soumises à une pigmentation de la peau par rayonnement UV. 2 groupes constitués au hasard parmi ces 20 femmes reçoivent l'application de la crème nutritive de formulation IV ou de sa crème témoin. L'application sur les bras a duré pendant 2 mois, avec deux applications par jour chaque matin et chaque soir. L'efficacité du blanchiment est évaluée par observation par comparaison aux groupes témoins. Les résultats sont résumés dans le tableau X suivant :

Tableau X

	Efficace	Moyennement efficace	Inefficace	Efficacité ( % )
Formulation IV	41	6	3	94,0
Témoin	5	12	33	34,0

Comme indiqué dans le tableau X, la formulation IV conforme à la présente invention présente un effet de blanchiment significativement augmenté, comparé à sa formulation témoin. En outre, il n'y a pas d'infection de la peau pour toute personne soumise au test.

Après description des modes de réalisation préférés de la présente invention, il doit être compris que des variantes et des modifications de celle-ci s'inscrivant dans l'esprit de l'invention peuvent devenir évidentes pour l'homme de l'art, et la portée de cette invention doit être déterminée par les revendications annexées et leurs équivalents.

## REVENDICATIONS

1. Composition de cosmétique destinée au blanchiment de la  
peau comprenant :
  - 5 (a) un senkyunolide A en tant que principe actif, et
  - (b) un support acceptable en cosmétique.
- 10 2. Composition destinée à inhiber l'hormone mélanostimulante (MSH) comprenant du senkyunolide A en tant que principe actif.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le senkyunolide A est purifié à partir de *Cnidium officinale* et de *Ligusticum chuanxiong*.
- 15 4. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le senkyunolide A est synthétisé chimiquement.
5. Composition de cosmétique selon la revendication 1, dans laquelle le senkyunolide A est présent dans une proportion de  
20 0,00001 à 20 % en poids sur la base du poids total de la composition.
6. Composition de cosmétique selon la revendication 1, dans laquelle la composition est sous la forme d'une préparation  
25 choisie parmi une solution, une suspension, une émulsion, une pâte, une pommade, un gel, une crème, une lotion, une poudre, un savon, un démaquillant contenant un tensioactif, une huile, une base de poudre, une base d'émulsion, une base de cire et un spray.